

TAMOXIFEN/HDMPA

RESUME DU PROTOCOLE (appliqué à St. Luc)

Comparaison du Tamoxifen et de la Médroxyprogestérone chez les patientes pré- ou postménopausées, sans envahissement ganglionnaire et sans métastases à distance.

Le Taxomifen sera prescrit pendant 5 ans à raison de 20 mg/j tandis que la Médroxyprogestérone sera prescrite pendant 9 mois à raison de 1g per os par jour.

OBJECTIFS

- Comparer l'activité dans le cancer du sein sans envahissement ganglionnaire du traitement adjuvant Tamoxifen (TAM), à l'acétate de Médroxyprogestérone (HD MPA), évaluée par l'intervalle libre et la survie.
- Comparer la tolérance des 2 traitements.
- (Etude de nouveaux facteurs pronostic cancer du sein : Cathepsine D, % --- en phase S, oncogène Neu et sa protéine, EGFR)

DEFINITION DU STATUS POST-MENOPAUSAL

Est considérée comme ménopausée la patiente dont les dernières menstruations remontent à plus d'un an. Lorsque la patiente a subi une hystérectomie sans ovariectomie, elle est considérée comme ménopausée à l'âge de 50 ans ou plus. En outre, est considérée comme ménopausée une patiente ayant subi une ovariectomie bilatérale.

CRITERES D'INCLUSION

1. La patiente a moins de 70 ans
2. La tumeur est un cancer du sein histologiquement prouvé et opéré d'emblée.
3. La tumeur est du stade T1c, T2, T3 ou T4 opérable
4. La tumeur est histologiquement bien ou moyennement différenciée (SBRI ou II) en préménopause et également SBRIII en post-ménopausé.
5. Au moins 8 ganglions ont été examinés et aucun n'est envahi histologiquement.
6. Il y a absence de métastases selon le bilan complet préalable à la randomisation.
7. Le performance status est 0 ou 1.
8. Il y a accord de la patiente après information, selon les usages du Centre.

CRITERES D'EXCLUSION

1. La tumeur est du stade T1s, T1a, T1b₂
2. La tumeur est du stade T4 non opérable.
3. La patiente est en pré-ménopause avec tumeur mal différenciée SBRIII.
4. La patiente présente une mastite carcinomateuse.
5. La patiente est enceinte.
6. La patiente présente des troubles hématologiques (neutrophiles < 2000/mm³ ou globules blancs < 3500/mm³ ou plaquettes sanguines < 200000/mm³).
7. La patiente présente des troubles hépatiques (bilirubine directe > 1,2 mg/100ml).
8. La patiente présente des troubles rénaux (créatinine > 1,5 mg/100 ml).
9. La patiente a des antécédents de troubles thrombo-emboliques sévères ou cardiaques (insuffisance cardiaque, coronaire ou HTA non contrôlée).

2023251756

10. La patiente présente des troubles neurologiques ou autres pouvant rendre un suivi correct difficile.
11. La patiente a été traitée par des progestogènes les 6 derniers mois précédant l'inclusion de l'étude, à l'exclusion d'un contraceptif oral.
12. La patiente a un autre cancer simultané, à l'exception d'un cancer in situ du col de l'utérus et d'un épithélioma de la peau traité.
13. La patiente présente un cancer du sein controlatéral.

BILAN PREALABLE A LA RANDOMISATION

En préopératoire : bilan d'extension complet

1. Stadification clinique TNM
2. Mammographie
3. Marqueurs tumoraux CA 15.3, CEA
4. Thorax, ECG
5. Biologie :
 - Hémogramme avec formule leucocytaire et réticulocytes
 - Tests hépatiques : bilirubine directe et indirecte, GOT, GPT, gammaGT, phosphatases alcalines.
 - Tests inflammatoires : VS, CRP, ---
 - Ionogramme
 - Urée et créatinine sanguine.
6. Echographie et/ou CT scan hépatique
7. Scintigraphie osseuse + RX si points d'hyperfixation

En postopératoire

1. Grade histologique de la tumeur
2. Examen histo d'au moins 8 ggl tous négatifs)
3. Taux RO, RE.

NB : Si suspicion lésion cérébrale CT scan.

FOLLOW-UP

- . Une consultation 3 mois après mise en route d'un traitement adjuvant puis tous les 6 mois.
- . Un bilan d'extension complet 1 x/an pendant 5 ans
- . > 5 ans : suivi clinique 1x/an + mammographie.

Pour les patientes recevant du MPA, un échantillon de 10 ml de sérum sera prélevé à la fin du 3ème et du 9ème mois de traitement (échantillon congelé à - 20°C).

2023251757

CMF/ZOLADEX

ESSAI OUVERT RANDOMISE : ZOLADEX VS CMF COMME TRAITEMENT ADJUVANT
DANS LE MANAGEMENT DES GANGLIONS ENVAHIS STADE II CANCER DU SEIN EN
PRE/PERIMENOPAUSE CHEZ DES PATIENTES AGEES DE 50 AN OU MOINS.

OBJECTIFS

1. Comparer le "disease-free survival". Des patient pré/péri MNP âgées de 50 ans ou moins qui présentent des glangions envahis (stade II cancer du sein) recevant du Cyclophosphamide, du Methotrexate et du 5-Fluorouracil (CMF) ou du Zoladex comme traitement adjuvant.
2. Comparer "Overall Survival" de ces patientes dans les 2 groupes de traitement.
3. Comparer les effets secondaires dans les 2 groupes traitement.

SCHEMAS

- . ZOLADEX : 1 implant SC 3.6 mg tous les 28 jours pendant 2 ans.
- . CMF : Cyclophosphamide : 500 mg/m² I.V. au J1 et 8 cycle 28 J.
ou per os J1 au J14.
 - . Methotrexate : 40 mg/m² I.V. au J1 et 8 cycle 28 jours
 - . 5-Fluorouracil : 600 mg/m² I.V. au J1 et 8 cycle 28 jours (6 cures)

BILAN PRE-RANDOMISATION

- . Examen clinique
- . Bilan classique extension pour exclure métas à distance
(thorax scinti os on RMN, VX, écho foie ou CT scan si enzymes ---- >
bioclassique.

DIAGRAMMATIC REPRESENTATION

SURGERY

PATIENT CONSENT OBTAINED

RANDOMISATION

CMF
(6 cycles)

PATIENT REFUSED
RANDOMISED THERAPY

ZOLADEX
(2 years)

PATIENT FOLLOWED AS
DETAILED IN THE PROTOCOL

OR

RECURRENCE

DEATH (without recurrence)

DEATH

2023251758

FOLLOW-UP

Rythme : . toutes les 12 semaines ---> 36 semaines
 . à 2 ans
 . tous les 6 mois -----> 3 ans
 . annuellement -----> 10 ans

Type : . Examen clinique
 . Bio classique
 . Autres examens bilan extension

Documenter et préciser la récurrence

Indiquer Cause Mort

CRITERES D'INCLUSION

- a. Patientes pré/péri ménopausées âgées de 50 ans ou moins
NB : si doute sur status préménopausé ----> dosage FSH
- b. Patientes présentant des ganglions envahis stade II cancer du sein
 - . cancer du sein invasif prouvé histologiquement (T0, T1, T2)
 - . envahissement --- (N1)
 - . pas d'évidence de métastases à distance.
- c. Pas de traitement systémique préalable pour le cancer du sein
- d. Consentement informé des patientes
- e. Certains centres dont UCL Récepteurs oestrogènes + uniquement patientes R - non incluses

CRITERES D'EXCLUSION

- a. Ovariectomie bilatérale préalable ou radiothérapie sur les ovaires.
- b. Grossesse
- c. Deuxième cancer infiltrant à l'exception cancer in situ du col ou cancer -----
- d. Randomisation \pm 6 semaines après traitement chirurgical.
- e.
 - . $60 < 3000/\text{mm}^3$
 - . plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$
 - . perturbation fonction hépatique
 - . fonction rénale inadéquate (créatinine sanguine $> 1,5$ valeurs normales)
- f. R0 - (UCL)

2023251759